REVUE SUISSE DE ZOOLOGIE
Tome 55, Nos 5 à 24. — Juin 1948

Communications faites a l'Assemblée générale de la Société zoologique suisse, tenue a Berne les 3 et 4 avril 1948
Mitgeteilt an der Generalversammlung der Schweizerischen Zoologischen Gesellschaft in Bern, den 3. und 4. April 1948

No 5. **Kitty Ponse,** Genève. — Actions paradoxales des hormones génitales [1].

Les hormones génitales, étant des stéroïdes, ont une parenté de structure manifeste. Androgènes, oestrogènes et hormones progestatives sont des variations sur un thème, le stérane. Cependant chacune de ces trois catégories d'hormones conserve une individualité chimique et le passage de l'une à l'autre, même *in vivo*, est très difficile. En particulier, la déméthylation en 10 et l'aromatisation du premier cycle hexagonal A. C'est ce qui confère aux oestrogènes une haute spécificité. Les androgènes exercent leur action à 13-100 γ, les oestrogènes déjà à 0,1 γ, la progestérone à 1000 γ.

Classiquement, il y a spécificité de structure, d'origine, d'action, et action sur des récepteurs spécifiquement mâles (système Wolffien) ou femelles (système Müllérien) ou sur des récepteurs ambosexuels (sinus urogénital et tubercule génital).

Les actions de ces hormones sont positives, stimulantes, ou négatives inhibitrices (arrêt de croissance des plumes par l'hormone femelle ou mâle, absence de coalescence des canaux collecteurs du rein sous l'action de l'ovaire chez les Tritons, disparition du système Müllérien par action inhibitrice de l'hormone mâle à un stade critique).

Ces actions se combinent pour modeler le phénotype sexuel dès les stades embryonnaires. Ainsi la castration de jeunes larves de Tritons (de Beaumont, 1927) aboutit à un type neutre adulte, indiscernable à partir des deux sexes: il est caractérisé par une petite crête dorsale, une papille cloacale de taille moyenne, des canaux rénaux coalescents. Chose curieuse, ce castrat larvaire ne ressemble ni à la larve, ni à la femelle adulte (l'ovaire exerce précocement une série d'actions inhibitrices), mais au type mâle adulte. Le testicule

[1] Résumé de la conférence, laquelle paraîtra in extenso dans le fascicule 3 du tome 55 de la *Revue*.

ne fait que renforcer certains processus et déclenche des sécrétions. On a, en somme, une pseudomasculinisation paradoxale en l'absence de testicule.

Les expériences de castration que MOORE a réussies sur embryons d'Opossum âgés de 20 jours, dans la poche marsupiale maternelle, contredisent apparemment les résultats acquis chez le Triton. Dans ce cas, l'histogenèse sexuelle normale se déroule jusqu'au moment où l'hypophyse entre en activité (100e jour), et ceci en l'absence de toute gonade. Il y a donc différenciation sexuelle autonome, comme chez les Insectes castrés. Ceci a conduit MOORE à nier toute participation des hormones génitales à l'histogenèse sexuelle. Pour lui, il y a déterminisme génétique, chromosomique, de la différenciation sexuelle primaire, comme on le croyait autrefois.

Ceci ne concorde pas avec les faits de masculinisation ou de féminisation embryonnaires observés dans les cas des free-martin, des parabiontes expérimentaux de Batraciens et des greffes d'ébauches sexuelles d'HUMPHREY, ni avec les résultats acquis chez le Triton. JOST apporte l'explication de cette contradiction en réussissant la castration *in utero* d'embryons de Lapins, âgés de 19 à 23 jours. Pratiquée trop tardivement, le 23e jour, on n'observe aucune conséquence de cette ablation: mâles et femelles se différencient normalement, comme chez l'Opossum. Pratiquée plus tôt, l'effet de la castration est d'autant plus net que l'opération est plus précoce. Si l'on castre à 19 jours, il y a arrêt de l'évolution mâle, suppression de la prostate et régression du tractus Wolffien. Rien de pareil après castration unilatérale, ou totale, combinée avec la greffe testiculaire embryonnaire, ou l'implantation d'un cristal d'androgène. L'histogenèse mâle se déroule normalement.

Chez les femelles castrées, il y a simple retard d'évolution; il semble que l'opération doive être reprise à une date plus précoce encore. Le fait capital, c'est l'existence de stades critiques de détermination des ébauches, au cours desquels elles sont sensibles aux hormones des gonades embryonnaires. MOORE probablement a enregistré des échecs, par suite d'opérations pratiquées trop tardivement, après les phases sensibles.

Un autre résultat sensationnel de JOST est la féminisation paradoxale des embryons de Lapins mâles castrés qui édifient des trompes, des cornes utérines, un vagin Müllérien, un canal urétro-vaginal et un tubercule de type féminin.

J'ai rapproché ce fait étonnant de la pseudomasculinisation des castrats larvaires de Triton; dans les deux cas, il s'agit de processus morphogénétiques complexes et non de la persistance d'un état larvaire initial. Doit-on parler d'autodifférenciation du système Müllérien chez les Lapines et du système Wollfien chez les Tritons, ou n'y a-t-il pas intervention d'hormones sexuelles tirant leur origine d'une autre glande ?

L'examen de la zone X cortico-surrénalienne et de sa fonction andromimétique certaine, mise en évidence par Price, Greene et Burrill, et par Davidson et Moon, les faits de virilisation par tumeurs de la cortico-surrénale, l'excrétion exagérée d'androgènes et d'oestrogènes dans ces cas, et l'extraction directe de ces hormones du cortex surrénalien, met hors de doute le fait que la surrénale est un réservoir non négligeable d'hormones sexuelles, même chez les sujets normaux (persistance après castration). On pourrait dès lors expliquer les actions paradoxales citées plus haut par l'intervention de la surrénale des embryons castrés dans l'histogenèse sexuelle.

On connaît de nombreux cas de féminisation par un organe d'aspect ou de nature testiculaire (régénérats intersexués d'ovaires gauches chez les Poules ovariotomisées, pseudohermaphrodites à testoïdes, séminomes testiculaires, greffes de testicules sur Tritons, Lézards, Poules) et on a extrait du testicule des quantités variables d'oestrogènes.

On connaît également l'action masculinisante paradoxale des ovaires: testoïdes induits chez l'embryon et l'adulte, et dysfonctions hypophyso-ovariennes diverses. Ovariotomie subtotale, ovaires d'hybrides d'espèces, ovaires greffés dans l'oreille, action gonadotrope exagérée d'extraits hypophysaires, de prolan gravidique ou des oestrogènes à fortes doses prolongées.

Mais on ignore quels androgènes sont produits dans les ovaires polykystiques ou pseudolutéinisés, et on n'a jamais extrait d'androgènes des ovaires normaux.

Les hormones pures, oestradiol et testostérone, exercent aussi des actions paradoxales.

La masculinisation s'obtient chez les Têtards par la folliculine impure ou par l'oestradiol en solution aqueuse, tandis qu'appliquée en solution huileuse, cette hormone provoque une féminisation orthodoxe (Gallien). Mais cela n'est pas dû à une transformation

métabolique *in vivo* de l'hormone femelle en hormone mâle, mais au dosage utilisé. Une même hormone pure, l'oestradiol, administrée de la même façon (solution aqueuse), à un même lot de Têtards, féminise à faibles doses, masculinise à fortes doses, et provoque la formation d'ovotestis à doses intermédiaires. Dans ce dernier cas, le seuil de réaction à la stimulation androgène est plus bas dans le récepteur médullaire, à potentialités mâles, que le seuil d'inhibition du cortex périphérique, à potentialités ovariennes.

A côté de l'action morphogène des hormones, il faut tenir compte de la réaction du récepteur.

La constitution génétique peut anormalement abaisser les seuils de réaction des récepteurs et de façon différente dans les deux sexes. C'est ce qui explique les réactions paradoxales monstrueuses des gonoductes et du sinus urogénital chez les embryons d'Opossums directement testostéronisés ou oestrinisés, dès le 4e jour de la vie marsupiale. Les doses énormes utilisées (jusqu'à 5 mg. de testostérone par jour) déclenchent des effets discordants. L'hormone mâle provoque l'hypertrophie extraordinaire du système Müllérien, surtout chez les femelles, l'oestrogène engendre une évolution aberrante du système Wolffien. Le sinus se kératinise comme un vagin en réaction oestrale, ce qui peut supprimer la formation de la prostate.

Déconcerté par ces résultats paradoxaux, n'observant ni spécificité d'origine, ni spécificité d'action, ni spécificité de réaction, Moore dénie tout rôle aux hormones dans l'histogenèse sexuelle et, tenant compte de ses expériences négatives de castration embryonnaire, estime que seuls les facteurs génétiques, chromosomiques, sont actifs.

Si ces recherches ont eu le mérite d'attirer l'attention sur le conditionnement génétique du niveau des seuils de réaction, elles ne peuvent être comparées ni aux expériences sur les embryons d'autres Mammifères, où les doses actives d'hormones utilisées ont été bien inférieures, ni à ce qui se passe dans la différenciation sexuelle normale. Ces expériences n'en sont qu'une caricature grossière. Avec des doses faibles (5 à 8 γ) par jour, Burns obtient chez l'Opossum une masculinisation orthodoxe des embryons. L'Opossum est un cas *sui generis*.

Il existe, à côté des hormones génitales types, des hormones dites « amphisexuelles », de structure chimique intermédiaire et qui

exercent une action polyvalente: androgène, oestrogène, progestative, vitale, etc. Elles ont été extraites de la surrénale, du placenta, du sang, de l'urine, ou obtenues par synthèse *in vitro*: androstérone, androstènediol, androstènedione, déhydroandrostérone, pregneninolone, etc.

Elles exercent leurs actions polyvalentes à très fortes doses et après un temps de latence prolongé. Elles peuvent changer de valence en cours d'expérience, et d'oestrogènes, devenir progestatives, par exemple.

Il est possible qu'il y ait passage chimique de l'une à l'autre catégorie de corps *in vivo*, mais nous l'ignorons. *In vitro*, ces passages sont difficiles. L'utilisation des isotopes marqués nous renseignera à ce sujet.

Il est certain que l'hypophyse intervient dans la plupart des cas, ce qui explique la nécessité d'utiliser de fortes doses et un temps de latence prolongé. Mais certaines actions amphisexuelles sur l'utérus et le vagin se réalisent même chez les hypophysectomisés.

La pregneninolone, ou éthinyltestostérone, ou anhydro-20-21, oxy 17, progestérone est le type de ces hormones: androgène, progestative complète et même passagèrement oestrogène.

Mais les hormones pures, testostérone et oestradiol, peuvent exercer des actions amphisexuelles, non seulement sur Têtards et Opossums, mais encore sur Mammifères (Rongeurs et Primates), castrés. L'hormone mâle est pratiquement aussi polyvalente que la pregneninolone à fortes doses chez la Femme et les Singes.

Ainsi, ni la spécificité d'origine, ni la spécificité de constitution chimique, ni la spécificité d'action, ni la spécificité de réaction, ne sont respectées dans ces réactions paradoxales. A fortes doses, il y a polyvalence multiple, avec mécanismes pluriglandulaires, où l'hypophyse, la surrénale et les gonades jouent un rôle réciproque. La sexualité normale résulte d'un équilibre précaire facilement troublé et la pathologie fait rapidement son apparition.

Ces expériences mettent en relief la nécessité de tenir compte des données de la chimie, de l'endocrinologie, de la mécanique embryonnaire, et de la génétique. A côté de l'action puissante, morphogène, des hormones, il y a la capacité réactionnelle des récepteurs, déterminée embryologiquement et génétiquement.